

**ANÁLISIS GEOMÉTRICO, ENERGÉTICO Y TOPOLÓGICO DE
HETERONONÁMEROS DE (ETANOL)₈-AGUA. UNA PAROXIMACIÓN
COMPUTACIONAL**

**GEOMETRIC, ENERGETIC, AND TOPOLOGICAL ANALYSIS OF (ETHANOL)₈-
WATER HETERONONAMERS. A COMPUTATIONAL APPROACH**

MARLY DAYANNA OLARTE VERDUGO
KAREN LORENA ZULETA HERNANDEZ

UNIVERSIDAD JORGE TADEO LOZANO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ
2019

**ANÁLISIS GEOMÉTRICO, ENERGÉTICO Y TOPOLÓGICO DE
HETERONONÁMEROS DE (ETANOL)₈-AGUA. UNA APROXIMACIÓN
COMPUTACIONAL**

GEOMETRIC, ENERGETIC, AND TOPOLOGICAL ANALYSIS OF (ETHANOL)₈-
WATER HETERONONAMERS. A COMPUTATIONAL APPROACH

MARLY DAYANNA OLARTE VERDUGO
KAREN LORENA ZULETA HERNANDEZ

TRABAJO DE GRADO

Directora: Sol Milena Mejía Chica
Doctora en Ciencias Químicas

Co-Director: Kevin Nicolás Chacón Osorio
Ingeniero Químico

UNIVERSIDAD JORGE TADEO LOZANO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
INGENIERÍA QUÍMICA

BOGOTÁ

2019

Nota de aceptación

5.0

Firma del jurado

Bogotá, 23 de mayo del 2019

Dedicatoria

El presente trabajo investigativo lo dedicamos principalmente a Dios, por ser el inspirador y darnos fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A nuestros padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos. Ha sido el orgullo y el privilegio de ser sus hijas, son los mejores padres.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Jorge Tadeo Lozano y a la Pontificia Universidad Javeriana por realizar el convenio interinstitucional y de este modo hacer posible la culminación satisfactoria de este trabajo de grado, así mismo a la línea computacional y la profesora Sol Mejía por abrirnos las puertas y permitirnos realizar todo el proceso investigativo brindándonos su apoyo.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN	2
METODOLOGÍA.....	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
1. ESTRUCTURAS DE PARTIDA.....	6
2. OPTIMIZACIÓN CON UNA BASE MÁS GRANDE INCLUYENDO CORRECCIÓN POR DISPERSIÓN	10
2.1. Parámetros geométricos.....	12
2.2. Parámetros termodinámicos	16
3. ESTRUCTURAS HOMÓLOGAS.....	18
3.1. Parámetros termodinámicos	20
3.2. Parámetros topológicos.....	22
3.3. Análisis del efecto cooperativo por medio de distancias C---H y O—O.....	25
CONCLUSIONES	26
RECOMENDACIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	27

LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1. Datos obtenidos con la aproximación B3LYP/6-31+G(d) de las estructuras de partida	8
Tabla 2. Nomenclatura de las estructuras de acuerdo con su estabilidad	8
Tabla 3. Datos obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311++G (d,p)	11
Tabla 4. Ángulos diedros de las estructuras incluyendo las dos aproximaciones	13
Tabla 5. Parámetros termodinámicos (kcal/mol) de los heterononámeros (B3LYP-D3/6-311++G(d,p))	16
Tabla 6. Parámetros termodinámicos del Hnon-I y sus estructuras homólogas en kcal/mol (ΔS en cal/(mol*K))	19
Tabla 7. Parámetros topológicos en los puntos críticos de enlace de los heterononámeros de (etanol) ₈ –agua: $\rho(r)$: densidad electrónica, $\nabla^2\rho(r)$: Laplaciano de la densidad electrónica, ε : elipticidad. $ V /G$: cociente del valor absoluto de la densidad de energía cinética $ V $ y la densidad de energía potencial G	22
Tabla 8. Número de interacciones débiles y fuertes de la estructura más estable y sus homólogas	23

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Estructuras de partida optimizadas con B3LYP/6-31+G(d)	7
Figura 2. Arreglo espacial de los grupos hidroxilos de las geometrías de partida de los heterononámeros (etanol) ₈ -agua optimizados con B3LYP/6-31+G(d). Las líneas punteadas indican los puentes de hidrógeno O-H---O	9
Figura 3. Arreglo espacial de los grupos hidroxilos de las geometrías de partida de los heterononámeros (etanol) ₈ -agua optimizados con B3LYP-D3/6-311++G(d,p). Las líneas punteadas indican los puentes de hidrógeno O-H---O	10
Figura 4. Cambio estructural del Hnon-5 cuando se aplica una base más grande (Hnon-II)	12
Figura 5. Distancias H---O de los puentes de hidrógeno O-H---O en Å. Heterononámeros optimizados con B3LYP/6-31+G(d) y reoptimizados con B3LYP-D3/6-311++G(d,p)	14
Figura 6. Arreglo espacial de los grupos hidroxilos de las estructuras homólogas del Hnon-I optimizadas con el método B3LYP-D3/6-311++G(d,p). Las líneas punteadas indican los puentes de hidrógeno O-H---O	19
Figura 7. Estructuras homólogas optimizadas con B3LYP-D3/6-311++G(d,p)	21
Figura 8. Estructura del Hnon-I y sus homólogas	24
Figura 9. Distancias (Å) O---O del heterononámero más estable y sus estructuras homólogas	25

ABSTRACT

The present research focused on the study of the ethanol-water azeotropic mixture, in order to provide information that can be used in new low-cost separation techniques. The study was carried out through the computational analysis of the intermolecular interactions responsible for the geometrical preferences and stability of the (ethanol)₈-water heterononamers. For this, the Gaussian 09 program was used. It was based on 14 stable heterononamers optimized with the approximation B3LYP/6-31+G(d) which belong to the research line; after reoptimizing those structures, including the Grimme D3 correction and a more robust basis set, (B3LYP/6-311++G(d,p)), the number of stable structures was reduced to 7. The main structural changes were different orientations of the alkyl chains. The most stable heterononamer (Hnon-I) has an isomeric population of 98%, therefore, from this structure, homologous structures of (ethanol)₉, (methanol)₉, and the (methanol)₈-water heterononamer were designed and optimized. The measurements taken include geometrical, energetic, and topological data. The binding energy (nonamerization) is the difference between the energy of the heterononamer and the sum of the energy of each isolated monomer. In the same way, other state functions (ΔH , ΔS , and ΔG) were calculated. As an example, the following are the energy data of Hnon-I: $\Delta E = -72.58$ kcal/mol; $\Delta H = -81.09$ kcal/mol; $\Delta S = 0.275$ kcal/K*mol, and $\Delta G = 0.99$ kcal/mol. These results imply that the formation of Hnon-I is a highly exothermic and no spontaneous process. It was found that the cycles formed by the O-H---O interactions are fundamental for the stability of the heterononamer regardless of its nature. The weakest interactions (C-H---O and H---H) were revealed by means of the molecular graphs calculated through the topological analysis of the electronic density according to the Quantum Theory of Atoms in Molecules.

Key words: Weak interactions, isomeric abundance, geometrical optimization, DFT, ethanol-water azeotrope.

RESUMEN

El presente trabajo se enfocó en el estudio de la mezcla azeotrópica etanol-agua, con el fin de proveer información que pueda ser empleada en nuevas técnicas de separación de bajo costo. El estudio se realizó mediante el análisis computacional de las interacciones intermoleculares responsables de las preferencias geométricas y estabilidad de los heterononámeros (etanol)₈-agua. Para esto se empleó el programa Gaussian 09. Se partió de 14 heterononámeros estables optimizados con la aproximación B3LYP/6-31+G(d) con los que cuenta la línea de investigación; después de reoptimizar esas estructuras, incluyendo la corrección de Grimme D3 y una base más robusta, (B3LYP/6-311++G(d,p)), el número de estructuras estables se redujo a 7. Los principales cambios estructurales fueron diferentes orientaciones de las cadenas alquílicas. El heterononámero más estable (Hnon-I) presenta una población isomérica del 98%, por lo tanto, a partir de esta estructura se diseñaron y optimizaron estructuras homólogas de (etanol)₉, (metanol)₉ y del heterononámero (metanol)₈-agua. Las mediciones realizadas incluyen datos geométricos, energéticos y topológicos. La energía de unión (nonamerización) es la diferencia entre la energía del heterononámero y la suma de la energía de cada monómero aislado. De la misma manera se calcularon otras funciones de estado (ΔH , ΔS y ΔG). Como ejemplo, los siguientes son los datos energéticos de Hnon-I: $\Delta E = -72,58$ kcal/mol; $\Delta H = -81,09$ kcal/mol; $\Delta S = 0,275$ kcal/K* mol , y $\Delta G = 0,99$ kcal/mol. Estos resultados implican que la formación de Hnon-I es un proceso altamente exotérmico y no espontáneo. Se encontró que los ciclos formados por las interacciones O-H---O son fundamentales para la estabilidad del heterononámero independientemente de su naturaleza. Las interacciones más débiles (C-H---O y H---H) se revelaron por medio de los grafos moleculares calculados a través del análisis topológico de la densidad electrónica según la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas.

Palabras clave: Interacciones débiles, abundancia isomérica, optimización geométrica, DFT, azeótropo etanol-agua.

INTRODUCCIÓN

Uno de los biocombustibles más usados alrededor del mundo es el bioetanol; este debe contar con un porcentaje de pureza que esté por encima del 99% p/p para mezclarse con la gasolina sin hacer ningún cambio en los motores de combustión interna según la norma ASTM (American Society for Testing and Materials) D6751. El bioetanol obtenido por fermentación de biomasa es una mezcla altamente diluida, la cual es difícil de separar dado que el etanol forma un azeótropo con el agua a una proporción de 95% (Veiga, 2016), lo cual contribuye a que los costos de producción sean elevados y su inclusión en el mercado de combustibles requiera de subsidios gubernamentales. Estos costos oscilan entre los 0,61 y los 0,88 USD/L (Delgado et al., 2017). Es importante estudiar el fenómeno azeotrópico para proveer información que pueda ser empleada en la posible propuesta de nuevas técnicas de separación de bajo costo, que no atenten contra el ambiente y que sean eficaces. Hasta ahora, han sido reportados estudios de estructura electrónica de hasta heterohexámeros (etanol)₅-agua (Mejía et al., 2016) y estudios de otras mezclas azeotrópicas con la teoría de la densidad funcional (DFT) (Hernandez, 2016). Por este motivo, para mejorar la identificación de las características, así como alcanzar un mayor conocimiento y potenciamiento de las habilidades con respecto al tema, se pretende contribuir al estudio de las propiedades moleculares del sistema azeotrópico por medio del estudio DFT de heterononámeros (etanol)₈-agua con la aproximación B3LYP-D3/con bases Gaussianas. Así mismo, realizando una comparación de los resultados obtenidos con los sistemas homólogos de (metanol)₈-agua, (etanol)₉ y (metanol)₉. El objetivo de esta comparación es evidenciar tanto las diferencias como las similitudes en la estructura de estos sistemas, debido a que el metanol no forma mezclas azeotrópicas con el agua. Se prestará atención principalmente a los diferentes tipos de interacciones (puentes de hidrógeno secundarios C-H---O e interacciones H---H) además de los puentes de hidrógeno primarios O-H---O haciendo análisis sistemáticos de datos energéticos, geométricos y topológicos de la densidad electrónica, entre otros.

Recientemente, el azeótropo etanol-agua ha sido estudiado tanto de manera computacional (Bossen et al., 2003) como experimental (Guevara et al., 2018). En los estudios mencionados anteriormente, se destacan la caracterización de los confórmeros de etanol: trans, gauche 1 y gauche 2, siendo el trans la estructura más estable. Estos confórmeros se diferencian por sus ángulos diedros CCOH de 180° , 60° y -60° , respectivamente (Fang y Swofford, 1984). Experimentalmente, también se ha reportado que la presión no genera cambios en el azeótropo etanol-agua (Barr-David & Dodge, 1959). Desde el punto de vista computacional, se ha identificado que los puentes de hidrógeno (PH) O-H---O determinan las preferencias geométricas de los heteroagregados (etanol)_n-agua (n = 1 a 5) (Mejía, et al., 2012), los cuales se fortalecen gracias a los efectos cooperativos; dando como resultado una mayor abundancia de la conformación cíclica de las moléculas, en donde las tendencias reportadas muestran que todas se comportan como donadoras yceptoras de protón al mismo tiempo. Estas interacciones fueron observadas también en los heteroagregados de (metanol)_n-agua (n = 1 a 5) (Mejía et al., 2012) al igual que otro tipo de interacciones débiles como lo son los PH C-H---O llamados no convencionales o secundarios. Gracias al estudio inductivo de estos sistemas, aumentando cada vez en una molécula de etanol (o metanol) el tamaño del (hetero)agregado y la inclusión de metodologías de análisis topológico de la densidad electrónica, también ha sido posible observar la formación de interacciones H---H obteniendo el siguiente orden de fortaleza: O-H---O > C-H---O > H---H, orden que se mantuvo sin importar el tipo de (hetero)agregado, aunque las abundancias de las interacciones C-H---O y H---H son notablemente mayores para los sistemas con etanol en comparación de los sistemas con metanol debido a una cadena alifática más larga del etanol (Mejía et al., 2016). Teniendo en cuenta que a causa del aumento del tamaño de los (hetero)agregados, las interacciones más débiles (C-H---O, H---H) empiezan a ser más abundantes; es importante emplear correcciones por dispersión (DiLabio et al., 2013) y bases más completas, para así modelar con mayor confiabilidad los sistemas de interés y las relaciones que se

hagan entre interacciones débiles, su geometría y estabilidad. Lo que sí se mantendrá en la metodología que se propone para la presente investigación es el empleo del funcional B3LYP, dado que su uso sigue siendo válido a la luz de la comparación de resultados obtenidos con este funcional con resultados obtenidos con niveles *ab initio* que implican alto costo computacional (Gonzea et al., 2016).

METODOLOGÍA

Las geometrías de los heteroagregados de partida fueron optimizadas inicialmente con la aproximación B3LYP/6-31+G(d) en estudios anteriores. Se escogió con base en estudios previos acerca de heteroagregados de (etanol)_n-agua (n = 1 a 5) y de otros estudios donde se describen sistemas enlazados a través de puentes de hidrógeno. De donde se obtuvieron 9 heterononámeros estables, después se reoptimizaron dichas estructuras nuevamente, pero esta vez incluyendo la corrección de dispersión (D3) y un método más grande, B3LYP-D3/6-311++G(d,p), el número de estructuras estables se redujo a 7. Al obtener estos últimos resultados se obtuvieron dos estructuras con frecuencias imaginarias, por lo que se volvieron a correr los cálculos de optimización con las opciones tight y verytight que son palabras claves para especificar que desea usar criterios de convergencia más estrictos. Para ello se empleó el programa Gaussian09 (Frisch et al., 1990) y su visualizador GaussView05. Al tener dichas estructuras optimizadas se procedió a determinar cuáles de estas eran las más estables y abundantes y con base en la geometría de dichas estructuras obtenidas se procedió a realizar el diseño de sistemas análogos (metanol)₈-agua, (etanol)₉ y (metanol)₈; las cuales se optimizaron en la superficie de energía potencial de B3LYP-D3/6-311++G(d,p). El diseño de las estructuras iniciales de los sistemas análogos se hizo modificando la molécula de agua para que fueran 9 de etanol y así mismo se acortaron las cadenas alifáticas para obtener 9 moléculas de metanol. La condición es mantener las posiciones de los hidroxilos. Los cálculos de optimización y frecuencias, así como

el análisis de parámetros geométricos, termodinámicos y topológicos se realizaron del mismo modo que para el sistema (etanol)₈-agua.

Las energías de nonamerización fueron calculadas mediante la Ecuación 1. Donde se calculó la diferencia entre la energía del heterononámero y la suma de la energía de cada monómero aislado; dichas energías incluyen la corrección del error por superposición de las bases (BSSE), usando el método de Counterpoise. También se realizó la corrección por la energía del punto cero (ZPE), obtenida de los cálculos de frecuencias vibracionales, las cuales fueron para todos los casos frecuencias reales. De igual manera se realizó con la energía libre de Gibbs, la entalpía y la entropía (Ver Ecuaciones 2-4). Por tanto, todas las estructuras reportadas en este estudio corresponden a mínimos sobre sus respectivas superficies de energía potencial. Considerando que Kar y Scheiner (Kar & Scheiner, 2004) encontraron que los puentes de hidrógeno CH---O presentan menos efectos cooperativos que cuando hay puentes de hidrógeno del tipo OH---O (Mejia et al., 2010), se analizó el efecto cooperativo del agregado más estable y sus homólogas, por medio del análisis de los cambios en las distancias de O---O y C---H, las cuales son reportadas y comparadas ya que se consideran un indicativo de la fuerza de los puentes de hidrogeno primarios y secundarios, respectivamente.

$$\Delta E(0 K) = E_{(hetero)nonámero}(0 K) - \Sigma E_{monómeros}(0 K) \text{ Ecuación(1)}$$

$$\Delta H(298,15 K) = H_{(hetero)nonámero}(298,15 K) - \Sigma E_{monómeros}(298,15 K) \text{ Ecuación (2)}$$

$$\Delta G(298,15 K) = G_{(hetero)nonámero}(298,15 K) - \Sigma G_{monómeros}(298,15 K) \text{ Ecuación (3)}$$

$$\Delta S(298,15 K) = S_{(hetero)nonámero}(298,15 K) - \Sigma S_{monómeros}(298,15 K) \text{ Ecuación (4)}$$

Adicionalmente, la ecuación empleada para calcular el porcentaje de abundancia se observa en la Ecuación 5.

$$X_i = 100 \frac{e^{-\frac{E_i}{k_B T}}}{\sum_i e^{-\frac{E_i}{k_B T}}} \text{ Ecuación (5)}$$

Donde E_i es la energía de la i ésima geometría, T es la temperatura y k_B es la Constante de Boltzman (1.3807×10^{-23} J/K).

Finalmente se obtuvieron los grafos moleculares por medio de la teoría cuántica de átomos en moléculas de Bader (Bader, 2002) con el programa AIMALLProfessional (AIMAll, 2018). Con dichos grafos se determinó la formación de los distintos tipos de interacciones intermoleculares. El análisis de diferentes parámetros topológicos como la densidad electrónica en los puntos críticos del enlace permitieron conocer su fortaleza junto con parámetros geométricos como distancias, con el fin de comparar el sistema etanol-agua con sus sistemas análogos para establecer diferencias y similitudes, ya que la diferenciación entre el sistema etanol-agua y el sistema metanol-agua está en sus cadenas alifáticas que lleva a que en el sistema con etanol presente más y diferentes interacciones. Por lo tanto, se determinó la formación, abundancia y fortaleza de otras interacciones, además de los puentes de hidrógeno O-H---O, tales como las H---H, C-H---O.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

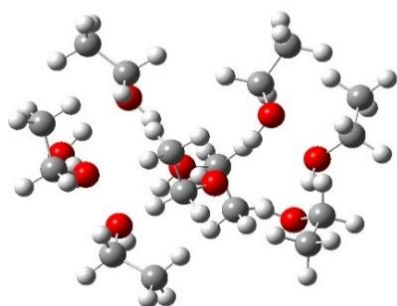
1. ESTRUCTURAS DE PARTIDA

De acuerdo con los cálculos realizados en la exploración de la superficie de energía potencial, los resultados de la dinámica molecular (ADMP) con la aproximación B3LYP-D3/6-31+G(d,p) arrojaron 5 estructuras estables. Así mismo, a partir de los resultados de los cálculos de Annealing Simulado (AS1) y (AS2) se obtuvieron 2 estructuras estables para cada uno para un total de 9 estructuras, que a su vez son las estructuras de partida de la presente investigación (Mejía et al., 2006).

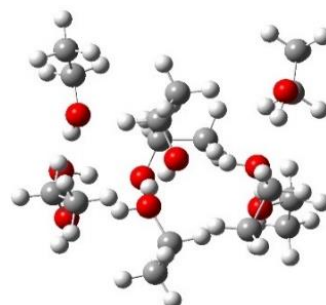
Figura 1. Estructuras de partida optimizadas con B3LYP/6-31+G(d).

Dinámica molecular ADMP

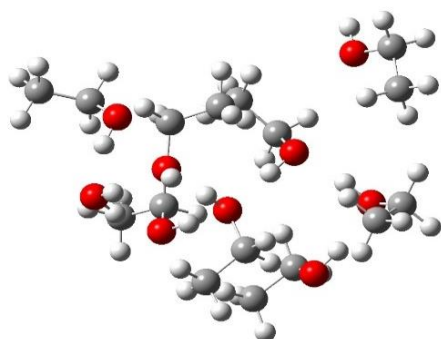
Hnon-978



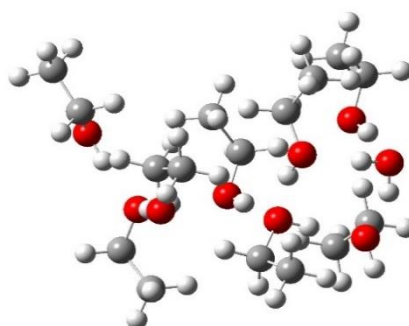
Hnon-1549



Hnon-3002



Hnon-3372

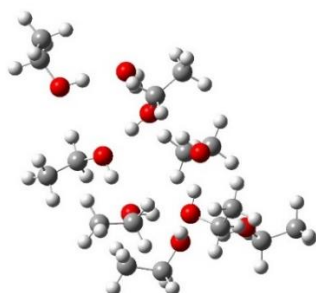


Hnon-4537

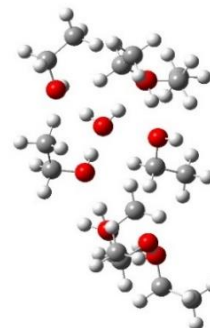


Annealing Simulado (AS1)

file100



file1434



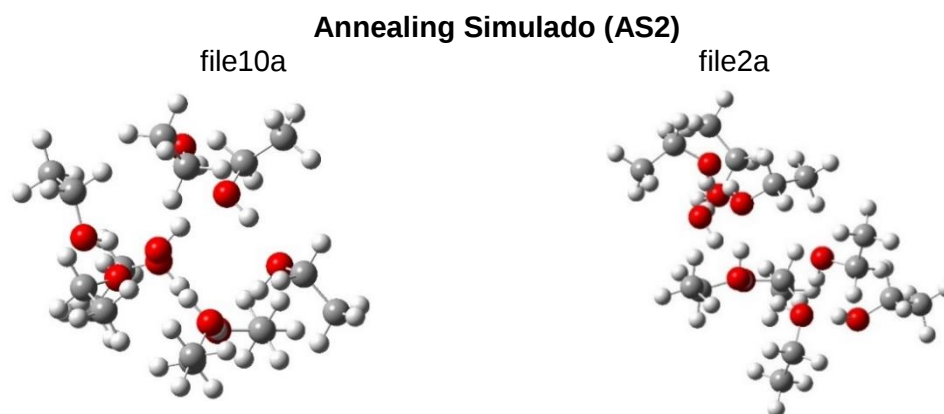


Tabla 1. Datos obtenidos con la aproximación B3LYP6-31+G(d) de las estructuras de partida.

Heteronúmeros	E_{counter}^*	Organizados	E_{relativa}	$\%X_i$
Hnon-978	1316,86	1316,89	0,019	0,000
Hnon-3372	1316,87	1316,88	0,016	0,000
Hnon-3002	1316,86	1316,88	0,024	0,000
Hnon-1549	-1316,87	1316,88	0,024	0,000
Hnon-4537	1316,87	1316,87	0,018	0,000
file100	1316,88	-1316,87	0,005	0,319
file1434	1316,88	1316,87	0,009	0,005
file2a	1316,88	1316,86	0,008	0,016
file10a	1316,89	1316,86	0,000	99,659

* E_{counter} (Hartrees)= energía del heteroagregado que incluye la corrección de counterpose y la energía del punto cero.

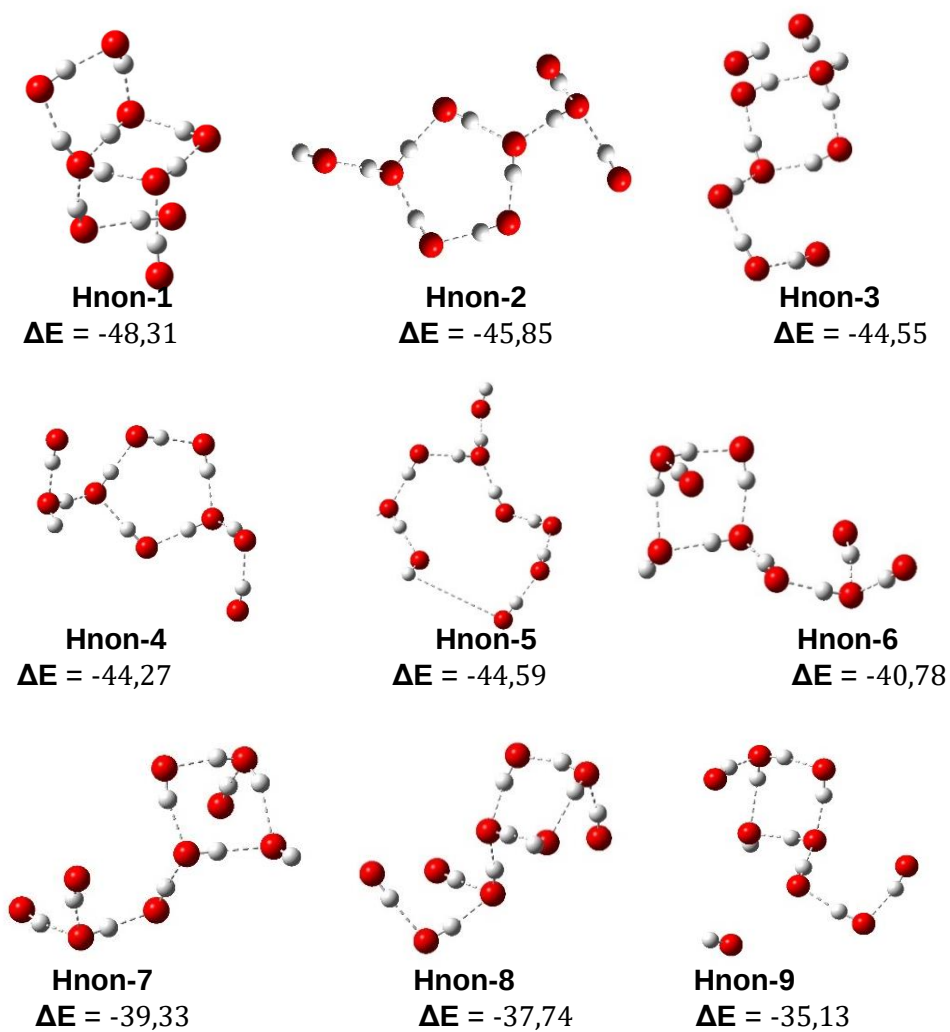
De acuerdo a lo anterior se obtiene que con el método B3LYP/6-31+G(d), la estructura más estable como abundante es la f10a con un porcentaje de 99,7%. En la Figura 2 se muestran los arreglos espaciales de la molécula de agua y los hidroxilos de los etanoles. Adicionalmente, se cuidó que las estructuras siguieran el orden de estabilidad, de más a menos estable, de acuerdo con el parámetro de ΔE .

Tabla 2. Nomenclatura de las estructuras de acuerdo con su estabilidad

Heteronúmero	Nombre
file10a	Hnon-1
file100	Hnon-2
Hnon-4537	Hnon-3
file2a	Hnon-4
file1434	Hnon-5

Hnon-1549	Hnon-6
Hnon-3372	Hnon-7
Hnon-978	Hnon-8
Hnon-3002	Hnon-9

Figura 2. Arreglo espacial de los grupos hidroxilos de las geometrías de partida de los heterononámeros (etanol)₈-agua optimizados con B3LYP/6-31+G(d). Energía de nonamerización (ΔE) en Kcal/mol. Las líneas punteadas indican los puentes de hidrógeno O-H---O.



2. OPTIMIZACIÓN CON UNA BASE MÁS GRANDE INCLUYENDO CORRECCIÓN POR DISPERSIÓN

Con el fin de profundizar el estudio haciéndolo más confiable se procedió a reoptimizar dichas estructuras de partida con una aproximación más grande B3LYP-D3/6-311++G(d,p), incluyendo la corrección de dispersión (D3). Sin embargo, una vez se reoptimizaron las 9 estructuras se obtuvieron solo 7 estructuras estables, es decir, con cero frecuencias imaginarias. Las estructuras Hnon-3 y el Hnon-7, no convergieron o presentaron frecuencias imaginarias incluso después de usar parámetros como tight, verytight, entre otros; por lo que fueron omitidas de la investigación. Nótese que las estructuras se denominaron Hnon-X con X = I a IX, para lograr diferenciarlas de las de partida. Adicionalmente, se cuidó que las estructuras en la Figura 3 sigan el orden de estabilidad, de más a menos estable, de acuerdo con el parámetro de ΔE . Siendo el Hnon-I el más estable.

Figura 3. Arreglo espacial de los grupos hidroxilos de las geometrías de los heterononámeros (etanol)₈-agua optimizados con B3LYP-D3/6-311++G(d,p). Las líneas punteadas indican los puentes de hidrógeno O-H---O.

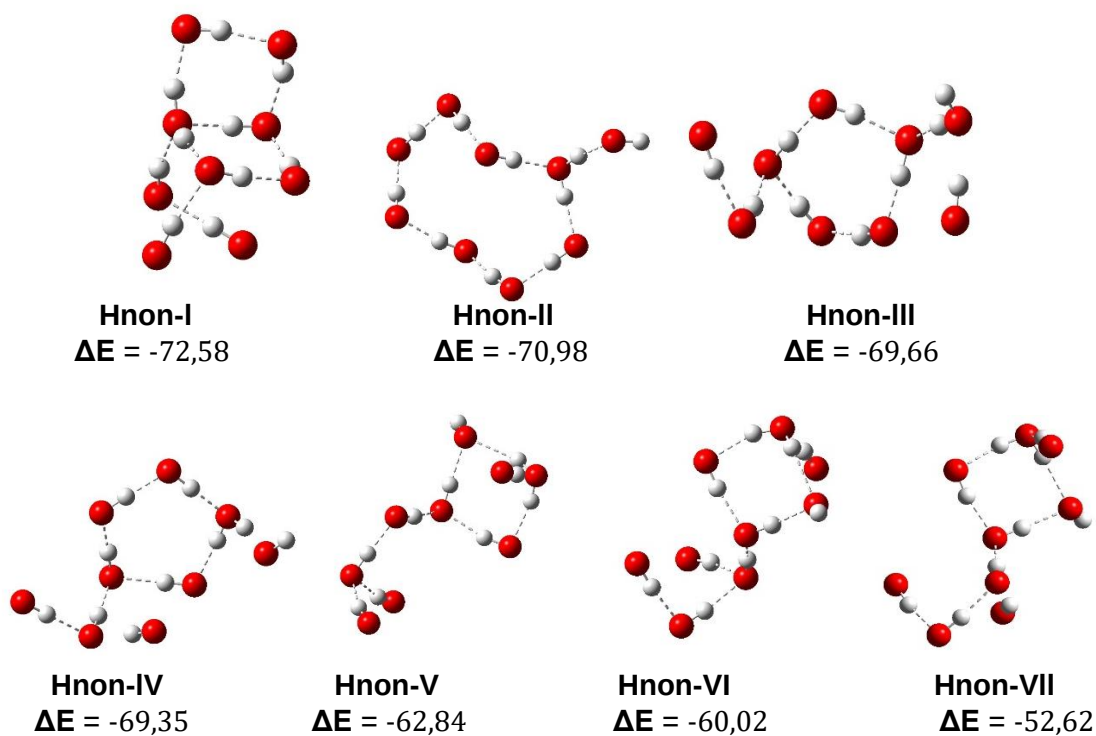


Tabla 3. Datos obtenidos con el método B3LYP-D3/6-311++G(d,p)

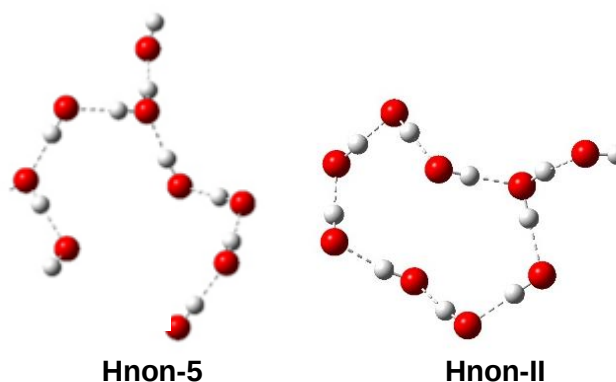
Heterononámeros	Nombre	E_{counter}*	E_{relativa}	E (Joules)	%X
file10a_D3	Hnon-I	1317,42	0	0	98,32
file1434a_D3	Hnon-II	1317,41	0,004	1,73E-20	1,50
file100md_D3	Hnon-III	1317,41	0,006	2,81E-20	0,11
file2a_D3	Hnon-IV	1317,41	0,007	2,98E-20	0,07
Hno_s_a_1549_D3	Hnon-V	1317,40	0,017	7,31E-20	1,93E-06
Hno_s_a_978_D3	Hnon-VI	1317,40	0,021	9,16E-20	2,12E-08
Hno_s_a_3002_D3	Hnon-VII	1317,38	0,034	1,48E-19	2,50E-14

* E_{counter} (Hartrees) = energía del heteroagregado que incluye la corrección de counterpose y la energía del punto cero.

Luego de la reoptimización se obtiene que la estructura file10a sigue siendo la más estable, confirmando lo analizado con la optimización básica; lo que indica que dicho estudio con esta aproximación puede ser un resultado preliminar confiable para futuros estudios. Además, se evidencia que las estructuras reoptimizadas que convergieron y son estables con B3LYP-D3/6-311++G(d,p) mantuvieron en general su arreglo espacial en los grupos hidroxilos, lo que indica que los puentes de hidrógeno para este tamaño del heteroagregado son bastante electroestáticos y hubiesen podido ser descritos sin incluir la corrección por dispersión o una base más grande. Sin embargo, dicho cálculo se vuelve importante para el análisis de otras posibles interacciones debido a las colas alifáticas. Más adelante, se discutirá del tema teniendo presente datos topológicos y la densidad electrónica.

Resaltando que el único cambio significativo se presentó en la estructura file1434 la cual pasó de ser el Hnon-5, a ser el segundo más estable y abundante. Lo que posiblemente se debe al fortalecimiento adicional de uno de los enlaces primarios debido a que la distancia del enlace disminuyó notablemente, como se evidencia en la Figura 4 y 5.

Figura 4. Cambio estructural del Hnon-5 cuando se aplica una base más grande (Hnon-II)



Por otro lado, es evidente que todas las estructuras forman ciclos entre sus PHs primarios, lo que posiblemente se debe a un fortalecimiento adicional de sus enlaces debido a los efectos cooperativos, dado que el carácter donador de una molécula se fortalece cuando la misma es aceptora en otro PH. Se observa en la Figura 3, que en cuanto mayor es el porcentaje de moléculas donadoras más estable es el (hetero)agregado, siendo los Hnon-I y Hnon-VII en los que más y menos puentes de hidrógeno primarios se forman: 10 y 8, respectivamente. Además, se observa que dicho fortalecimiento es más significativo con la base más robusta, dado que la fortaleza está relacionada con la distancia de los PHs, y al emplear la base más robusta las distancias disminuyeron (ver Figura 5). La estructura Hnon-I es la única donde el agua actúa como doblemente aceptora de protón, lo que hace que su carácter donador se vea doblemente favorecido; se puede afirmar que dicho hecho influye en la estabilidad de la estructura ya que esto solo se presentó en la estructura más estable.

2.1. Parámetros geométricos

Se midieron las distancias de PHs primarios y se caracterizaron los conformeros de etanol: trans, gauche 1 y gauche 2, ver Tabla 4 y Figura 5.

Tabla 4. Ángulos diedros de las estructuras incluyendo las dos aproximaciones.

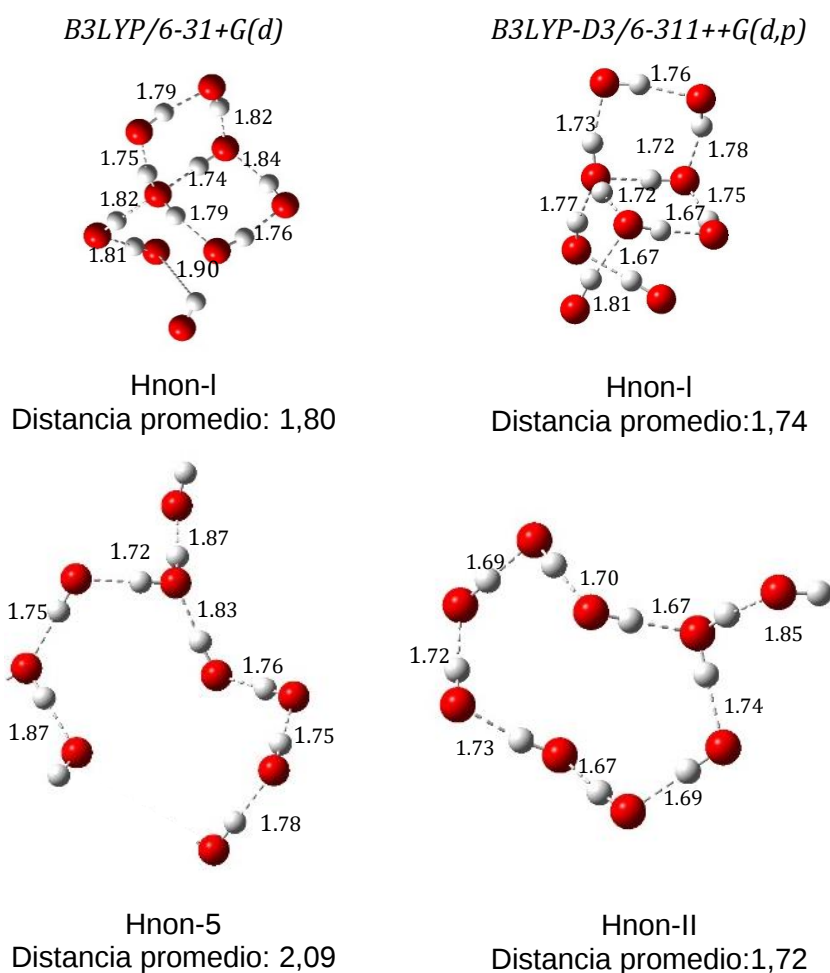
Estructura	B3LYP-D3/6-31+G(d)		
	Trans (180°)	g1 (60°)	g2 (-60°)
Hnon-1	3	3	2
Hnon-5	3	2	3
Hnon-2	3	3	2
Hnon-4	3	3	2
Hnon-6	3	5	0
Hnon-8	3	2	3
Hnon-9	3	5	0
Estructura	B3LYP-D3/6-311++G(d,p)		
	Trans (180°)	g1 (60°)	g2 (-60°)
Hnon-I	4	3	1
Hnon-II	3	2	3
Hnon-III	3	3	2
Hnon-IV	3	3	2
Hnon-V	3	4	1
Hnon-VI	4	1	3
Hnon-VII	4	4	0

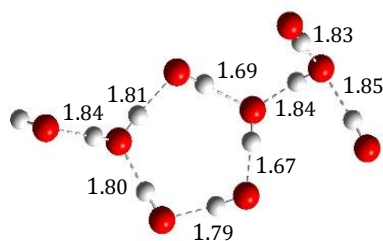
Al comparar los ángulos diedros de los heteroagregados de partida y los reoptimizadas mostrados en la Tabla 4, se observa que existieron cambios en las estructuras Hnon = 1, 5, 6, 7 en las cuales varió la cantidad de cada conformero (t, g1, y g2); lo que indica que se originó la formación de nuevos PHs primarios, así como de interacciones C-H---O y H---H que conllevan a movimientos de las cadenas alquílicas. Resaltando que, en la mayoría de los casos, a excepción del Hnon-5, se incrementó el número de conformeros trans a 4, el cual es el conformero de etanol más estable.

Las estructuras Hnon = 2, 3, 4 no sufrieron ningún cambio en sus ángulos diedros, sin embargo, sí presentaron cambio en el orden de estabilidad, ya que el Hnon-5 pasó a ser el segundo más estable conservando el número de cada uno de sus conformeros. Esto posiblemente se debe a que al reoptimizar dicha estructura se produjo un fortalecimiento de sus enlaces gracias al acortamiento de distancias de los PHs, como se evidencia en la Figura 5. El heterononámero más estable Hnon-I es el único que presenta un orden descendente en la cantidad de los conformeros,

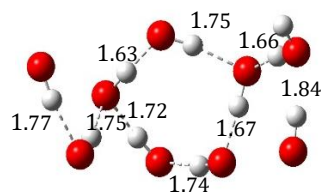
lo que indica que este puede ser un factor que aporta a la estabilidad, ya que en el caso de Hnon-VI y Hnon-VII de igual forma se incrementa el confórmero trans, pero como no se cumple el orden descendente de g1 y g2, no se aumenta notablemente su estabilidad.

Figura 5. Distancias H---O de los puentes de hidrógeno O-H---O en Å. Heterononámeros optimizados con B3LYP/6-31+G(d) y reoptimizados con B3LYP-D3/6-311++G(d,p)

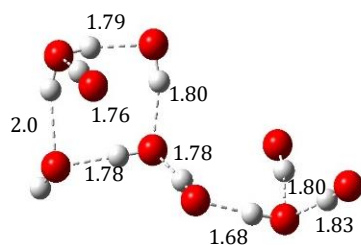




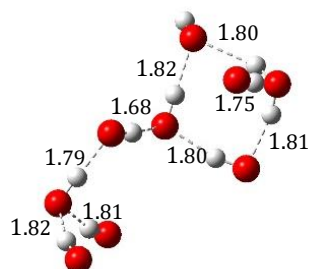
Hnon-2
Distancia promedio: 1,79



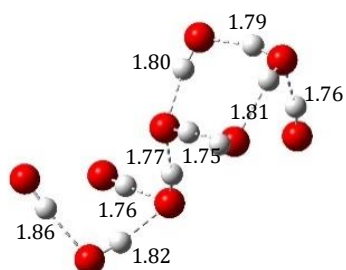
Hnon-III
Distancia promedio: 1,73



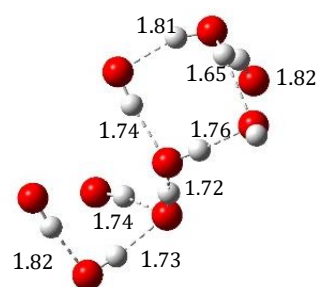
Hnon-6
Distancia promedio: 1,78



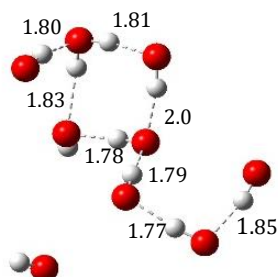
Hnon-V
Distancia promedio:1,74



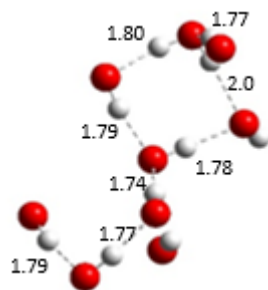
Hnon-8
Distancia promedio:2,05



Hnon-VI
Distancia promedio:2,18



Hnon-9
Distancia promedio: 1,84



Hnon-VII
Distancia promedio:1,81

Como se evidencia en la Figura 5, las distancias luego de la reoptimización variaron notablemente en todas las estructuras tanto en alargamientos como en acortamientos. Los acortamientos más notorios se observan en los heterononámeros II y VII, en los cuales uno de sus enlaces se acortó en aproximadamente 38%, lo cual repercute en unos puentes más fuertes y a su vez en estructuras más estables (Mayes & Perreault, 2019). En el Hnon-II se disminuye notablemente la distancia de una de sus moléculas incluso hasta lograr formar un PH primario adicional, la reorganización debido a la formación del nuevo PH hizo que en la mayoría de los casos los PH se acortaran (Ver figura 4).

En general se evidencia que en todos los heterononámeros el efecto de la inclusión por dispersión y una base más grande dio como resultado la variación de la distancias entre PHs, especialmente en el acortamiento de las mismas, ya que en todos los casos el promedio de los datos calculados con B3LYP-D3/6-311++G(d,p) es menor que con B3LYP/6-31+G(d). Lo que indica que dicho cambio en efecto genera un fortalecimiento entre enlaces, que se evidencia en el aumento de su estabilidad, como se evidencia en las figuras 1 y 2, donde se muestra que el delta de energía de nonamerización de todas las estructuras disminuye con la base más grande.

2.2. Parámetros termodinámicos

El análisis energético se enfocó en el cálculo de parámetros termodinámicos (ΔH , ΔS y ΔG), teniendo presente que la energía de unión (nonamerización), así como los otros parámetros, se obtiene de la diferencia entre la propiedad del heterononámero y la suma de cada monómero aislado, como se evidencia en las Ecuaciones 1-4.

Tabla 5. Parámetros termodinámicos (kcal/mol) de los heterononámeros (B3LYP-D3/6-311++G(d,p))

Hetero-nonámero	ΔE^a	ΔH^b	ΔG^c	ΔS^d	% X_l^e
I	-72,6	-81,1	1,0	-275,3	98,3

II	-71,0	-79,3	1,8	-271,9	1,5
III	-69,7	-77,4	3,2	-270,4	0,1
IV	-69,4	-77,3	3,9	-272,4	0,07
V	-62,8	-70,3	11,8	-275,2	$1,9 \times 10^{-6}$
VI	-60,0	-69,5	13,5	-278,1	$2,1 \times 10^{-8}$
VII	-52,6	-70,0	11,3	-272,5	$2,5 \times 10^{-14}$

^a ΔE (0 K): energía de nonamerización, ^b ΔH (298,15 K): entalpía de nonamerización, ^c ΔG (298,15 K): energía libre de Gibbs de nonamerización, ^d ΔS (298,15 K): entropía de nonamerización en cal/(mol*K), %Xi^e: porcentaje de abundancia.

La energía de nonamerización (ΔE) es el parámetro que define la estabilidad de las estructuras, siendo el más estable el que menos energía presenta, por ende, además es el que define el orden de las estructuras. Como se evidencia en la Tabla 5 el Hnon-I, además de ser el más estable es el más abundante, indicado por un porcentaje de abundancia del 98 %. Lo que revela que, probablemente en un corrido aleatorio de 100 estructuras, 98 serán como el Hnon-I, además esto puede explicarse en términos del número de PH primarios, ya que este es el que contiene un mayor número en su arreglo espacial (10).

En cuanto a la entalpía de nonamerización, se observa un comportamiento similar al ΔE , excepto que las estructuras III y VI poseen valores muy cercanos entre ellas a comparación de las demás, una razón posible es que presentan el mismo número de PH primarios y de distancias similares (Figura 5). Las estructuras más exotérmicas son la I y la II, esto puede deberse al número de sus PHs primarios 10 y 9, respectivamente y que son más cortos; haciendo que sean más fuertes y formen ciclos más compactos que las demás estructuras. Por otra parte, en las estructuras menos exotérmicas como lo son Hnon: V, VI y VII, se observa que son las que presentan menor número de PHs primarios (8) y además, estas son las únicas estructuras que presentan figuras cuadradas en su arreglo espacial de manera que esta puede ser una razón por la cual podríamos afirmar que estas son las menos exotérmicas, ya que dicho arreglo puede influir en que no permite un flujo de energía uniforme. Resaltando que además en el Hnon-VII incluso una molécula de etanol

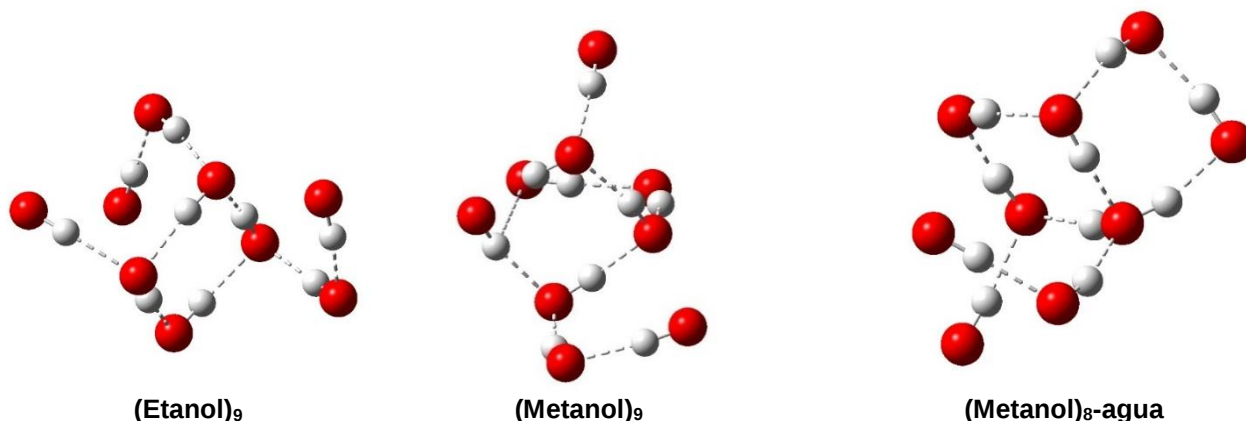
que no interactúa con el resto por medio de PH primarios, pero sí por interacciones más débiles (C-H---O).

Los resultados de la energía libre de Gibbs muestran valores positivos, indicando que todos los procesos son no espontáneos. Sin embargo, se evidencia que el Hnon-I y II, son los que mejor energía libre de Gibbs tienen siendo 1,0 y 1,8 kcal/mol respectivamente, en comparación con la que más energía libre de Gibbs presenta: Hnon-VI = 13,5 kcal/mol; lo que se esperaba ya que en efecto como se había confirmado con la abundancia, el Hnon-I es el heterononámero que tiene más probabilidad de conformación sin ningún estímulo exterior, ya que se evidencia un favorecimiento de la espontaneidad, la cual se espera que sea aún más significativa a medida que nos acercamos a la proporción mínima molecular del azeótropo etanol-agua. El porcentaje de abundancia es el parámetro clave de selección para el isómero más recurrente, y teniendo presente que este será probablemente el 98 % de la población isomérica, se procedió a tomar solo dicha estructura (Hnon-I) para obtener las geometrías de las estructuras homólogas, con el fin de realizar una comparación entre las mismas.

3. ESTRUCTURAS HOMÓLOGAS

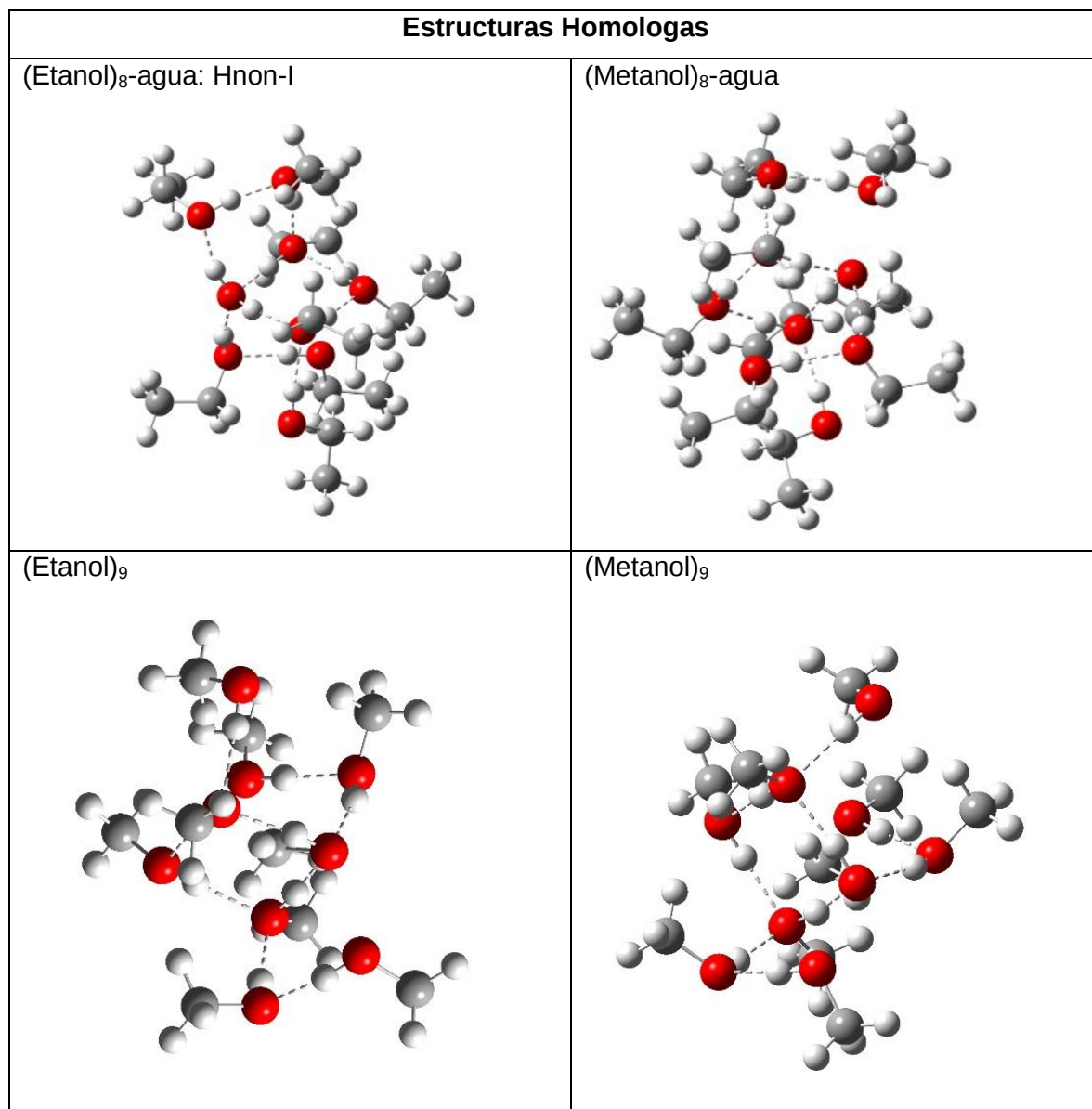
Luego de determinar que el Hnon-I es el heterononámero más estable y abundante, se diseñaron y optimizaron estructuras homólogas de (etanol)₉, (metanol)₉ y (metanol)₈-agua, con el fin de estudiar y comparar su comportamiento, así como las posibles características de formación del azeótropo etanol-agua describiendo parámetros termodinámicos, energéticos y topológicos. Teniendo presente que se realiza la comparación con el metanol ya que se tiene el conocimiento de que este no forma azeótropo con el agua. En la Figura 6 se muestran las interacciones débiles con líneas punteadas en donde se logra apreciar con mayor facilidad el arreglo espacial de los puentes de hidrógeno O-H---O.

Figura 6. Arreglo espacial de los grupos hidroxilos de las estructuras homólogas del Hnon-I optimizadas con el método B3LYP-D3/6-311++G(d,p). Las líneas punteadas indican los puentes de hidrógeno O-H---O



Se observa una similitud en las geometrías de las estructuras (etanol)₉ y (metanol)₉, debido a que como ninguna de las dos contiene agua solo forman un ciclo dejando varias colas sueltas, mientras que en el heterononámero de (Metanol)₈-agua, el agua se comporta como doblemente donadora y doblemente aceptora de protón, lo que hace que se formen dos ciclos y un número mayor de puentes de hidrogeno primarios generando posiblemente un mayor efecto cooperativo (ver Figura 6) lo de igual forma se evidencia al observar las estructuras completas, donde ciertamente se ve el acercamiento y la cooperatividad de los átomos en las estructuras que contienen agua (Ver figura 7) por lo que se puede afirmar que las estructuras que contienen una molécula de agua en su interior son las que tendrán mayor número de puentes de hidrogeno y así mismo mayor fortalecimiento.

Figura 7. Estructuras homólogas optimizadas con B3LYP-D3/6-311++G (d,p).



3.1. Parámetros termodinámicos

Para encontrar estos parámetros se empleó la misma metodología empleada para los heterononámeros etanol₈-agua. El ΔE se halló a 0 K incluyendo la corrección de Counterpoise y del ZPE , mientras que la entalpía (ΔH), la energía libre de Gibbs

(ΔG) y la entropía (ΔS) se hallaron a 298 K, implicando que se hizo corrección por temperatura.

Tabla 6. Parámetros termodinámicos del Hnon-I y sus estructuras homólogas en kcal/mol (ΔS en cal/(mol*K))

Heterononámero	ΔE	ΔH	ΔG	ΔS
(etanol) ₈ -agua	-72,6	-81,1	1,0	-275,3
(etanol) ₉	-70,3	-76,6	2,6	-267,4
(metanol) ₈ -agua	-64,6	-80	6,2	-245,3
(metanol) ₉	-63,2	-77,6	1,7	-292,2

Al realizar las comparaciones de las energías de nonamerización del heterononámero más estable y de sus estructuras homólogas, se observa que la estructura (etanol)₈-agua es la más exotérmica; los puentes de hidrógeno primarios fueron fundamentales para obtener este resultado gracias a las interacciones dipolo-dipolo que se presentan entre ellos y a que se requiere mucha más energía para separarlos. De la misma manera, a los pares de electrones desapareados que se encuentran en el oxígeno tanto del etanol como del agua. Para el caso de la energía libre de Gibbs, se tienen valores positivos, por lo que teóricamente no son espontáneos. Sin embargo, se nota que es menos espontánea la formación del heterononámero (metanol)₈-agua que el de (etanol)₈-agua.

De la misma manera, los datos de ΔS encontrados para las estructuras homólogas siguen un patrón similar al de la estabilidad en la energía de nonamerización. Se observa en la Tabla 6 que el agregado (metanol)₉ es el que mayor entropía tiene lo cual se da por el cambio de la molécula de agua por una del alcohol. Por tanto, considerando que todos los sistemas son isómeros conformacionales, se debe estudiar y analizar otros tipos de interacciones, además de los PH primarios. Cabe resaltar que los ciclos formados por las interacciones O-H---O, así como sus cadenas alifáticas son esenciales para la estabilización de los heterononámeros independientemente de su naturaleza. Como se mostrará en la Figura 8;

interacciones más débiles son reveladas en los grafos moleculares generados a partir del análisis topológico de la densidad electrónica de acuerdo con la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas.

3.2. Parámetros topológicos

Se obtuvieron cuatro parámetros de acuerdo con el análisis de la densidad electrónica con la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas evaluados en los puntos críticos de enlace. Las interacciones estudiadas corresponden a: C-H---O, O-H---O, y H---H. En la Tabla 8 se muestra un promedio de la abundancia de dichas interacciones:

Tabla 7. Parámetros topológicos en los puntos críticos de enlace de los heterononámeros de (etanol)₈-agua: $\rho(r)$: densidad electrónica, $\nabla^2\rho(r)$: Laplaciano de la densidad electrónica, ϵ : elipticidad. $|V|/G$: cociente del valor absoluto de la densidad de energía cinética $|V|$ y la densidad de energía potencial G .

Heterononámero	Interacciones	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	ϵ	$ V /G$	No. Interacciones	Total
(Etanol) ₈ -agua	O-H---O	0,341	-2,360	0,021	10,570	17	35
	C-H---O	0,026	0,084	0,117	0,970	10	
	H---H	0,003	0,011	0,779	0,758	8	
(Metanol) ₈ -agua	O-H---O	0,341	-2,364	0,022	10,606	15	28
	C-H---O	0,027	0,086	0,114	0,973	10	
	H---H	0,003	0,011	1,676	0,756	3	
(Metanol) ₉	O-H---O	0,337	-2,109	0,177	9,549	15	28
	C-H---O	0,027	0,083	0,123	0,975	10	
	H---H	0,003	0,011	1,588	0,755	3	
(Etanol) ₉	O-H---O	0,336	-2,098	0,383	9,235	16	33
	C-H---O	0,026	0,080	0,182	0,970	9	
	H---H	0,003	0,035	0,035	0,224	8	

Las densidades electrónicas de los heteroagregados son muy similares; para el caso del cociente $|V|/G$, se tiene que para la interacción O-H---O se dan valores entre 9 y 10 mientras que para el resto están entre 0 y 1. Lo anterior indica que hay interacciones de carácter covalente y que hay presencia de interacciones del tipo Van der Waals y de capa cerrada respectivamente. El Laplaciano para esta misma

interacción en todos los casos fue negativo, lo que significa que los puentes de hidrógeno primarios presentan carácter covalente. Simultáneamente se observa que el heterononámero (etanol)₈-agua es el que mayor número de interacciones O-H---O contiene, y posiblemente su gran fortaleza se debe a un mayor efecto cooperativo, esto se discutirá más adelante (ver Figura 8).

Después de contabilizar el total de interacciones para cada estructura, se obtiene que la que mayor número presenta es la de (etanol)₈-agua con un total de 35 interacciones, seguida de (etanol)₉ con 32. Por lo tanto, este es otro motivo para ratificar que los heteroagregados que contienen etanol son mucho más estables gracias a todas las interacciones débiles que se presentan en sus estructuras; por lo que, entre más número de interacciones, más estabilidad del agregado y/o heteroagregado.

Tabla 8. Número de interacciones débiles (C-H---O y H---H) y fuertes (O-H---O) de la estructura más estable y sus homólogos

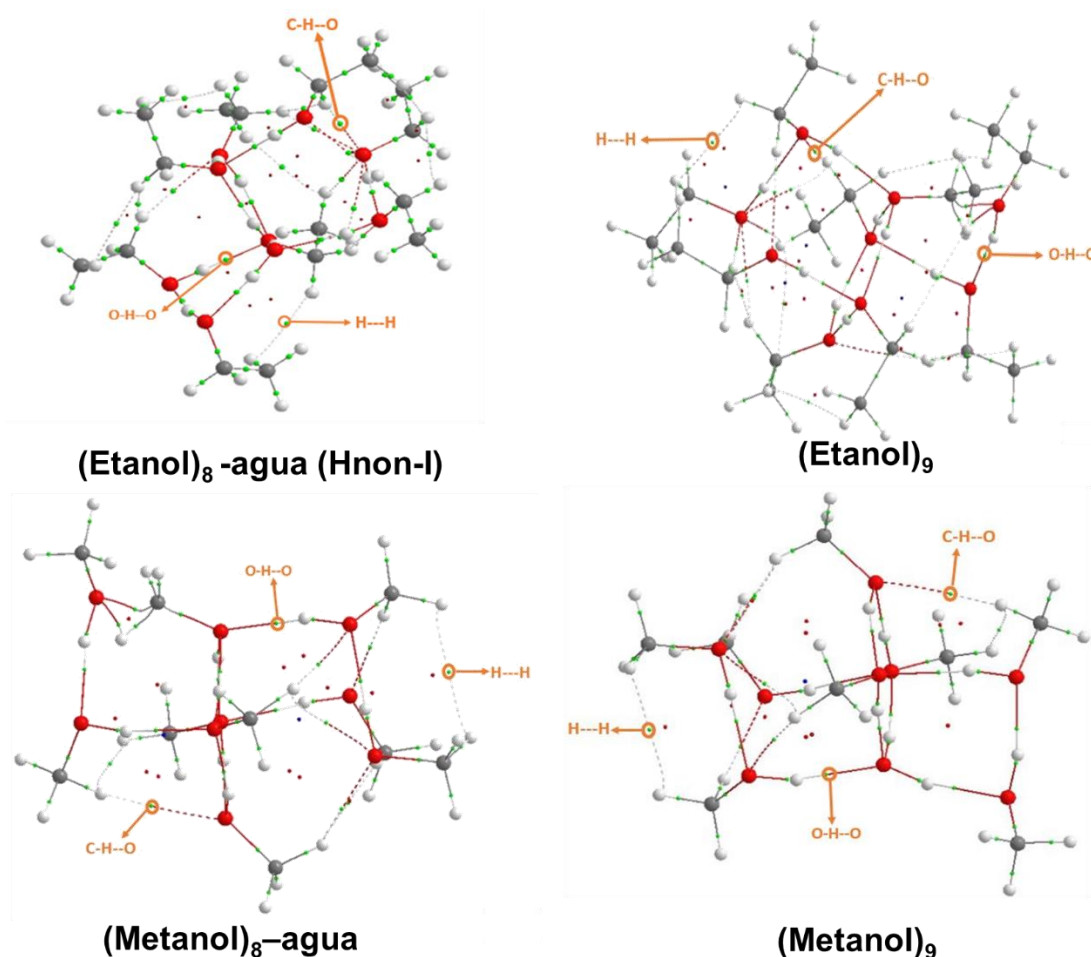
Heterononámero	# Interacciones débiles	# Interacciones fuertes
(Etanol) ₈ -agua	18	17
(Metanol) ₈ -agua	13	16
(Metanol) ₉	13	15
(Etanol) ₉	17	15

Las estructuras que contienen etanol en comparación con las que contienen metanol son las que presentan un mayor número de interacciones débiles (ver Tabla 8), indicando que este puede ser un efecto significativo que aporte a la formación del azeótropo etanol-agua; ya que a pesar de que la estructura de metanol-agua es la segunda con mayor número de interacciones fuertes y en su arreglo espacial presenta un mayor fortalecimiento gracias a la formación de un mayor número de puentes de hidrogeno (como se observó en la figura 7), al no tener un número alto de dichas interacciones débiles no genera un fortalecimiento mayor al que genera

las estructuras con etanol y posiblemente por esto esta no forma un azeotropo, gracias a que dichas interacciones débiles no tienen mayor significancia cuando están en minoría pero al presentarse en grandes cantidades como se evidencia en las estructuras $(\text{etanol})_9$ y $(\text{etanol})_8\text{-agua}$ (ver Figura 8), pueden generar un fortalecimiento intermolecular inusual entre las moléculas que aportaría a la formación de dicho azeótropo.

En la Figura 8 se observa que en los grafos moleculares las interacciones $\text{H}\cdots\text{H}$ se representan con líneas blancas punteadas, los puentes de hidrógeno secundarios como líneas punteadas rojas con blanco y finalmente los puentes de hidrógeno primarios con líneas sólidas; lo cual da muestra de la fortaleza que presentan estos enlaces a diferencia de las otras interacciones que se presentan.

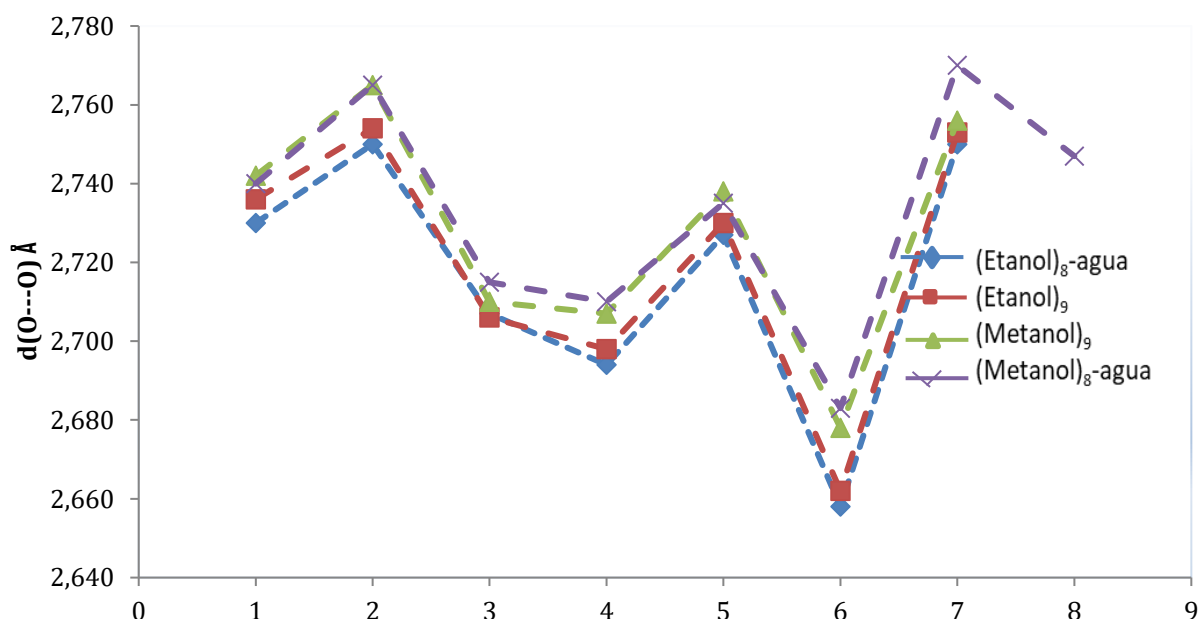
Figura 8. Estructura del Hnon-I y sus homólogos



3.3. Análisis del efecto cooperativo por medio de distancias C---H y O---O

Los patrones geométricos más estables corresponden a aquellos con un mayor número de puentes de hidrógeno primarios y con una disposición cíclica de estos, donde todas las moléculas se comportan como aceptoras y dadoras de protón al mismo tiempo en los puentes de hidrógeno primarios (Mejia et al., 2010). Este último resultado sugiere la presencia de efectos cooperativos, los cuales han sido descritos en diferentes sistemas enlazados por dos o más puentes de hidrógeno por medio del análisis de parámetros geométricos, energéticos, cargas atómicas, entre otros. En este caso se analizó por medio de parámetros geométricos donde se calcularon las distancias O---O de la molécula más estable y de sus estructuras homólogas; quienes son un factor representativo de la fuerza de interacción de los puentes de hidrógeno primarios (O-H---O) y secundarios (C-H---O), respectivamente.

Figura 9. Distancia (Å) O---O del heterononámero más estable y sus estructuras homólogas



De la Figura 9 se evidencia que en efecto, el heterononámero (etanol)₈-agua es el que presenta una menor desviación de la distancia entre las interacciones O-H—O, ya que estas distancias se mantienen entre 2,65 y 2,75 Å; teniendo presente que esto es un indicativo de la fuerza del puente de hidrógeno, se puede concluir que esta estructura es la que mayor fortalecimiento tiene en sus enlaces incurriendo en que es la que tiene un mayor efecto cooperativo entre los puentes de hidrógeno O-H---O, como era de esperarse, ya que además es la estructura que más número de puentes de hidrógeno primarios tiene (ver Tabla 8). Simultáneamente se evidencia que el (metanol)₉ y el (metanol)₈-agua son las que mayor desviación de distancias presentan indicando que la fuerza de sus PHs es más débil, y por ende presentarán un menor efecto cooperativo; resaltando que además como tienen el mismo número de puentes de hidrógeno primarios se esperaría que tengan aproximadamente el mismo efecto cooperativo. Sin embargo, se evidencia que en este el (metanol)₈-agua presenta distancias más lejanas, por lo que podemos concluir que es aún menor el efecto cooperativo, indicando que el metanol no forma interacciones fuertes con el agua si no tiene una mayor preferencia de interacción entre sus mismas moléculas.

CONCLUSIONES

-Se obtuvo que el heterononámero más estable y abundante es el Hnon-I, ya que tiene una población isomérica del 98% y se caracteriza porque contiene el mayor número de PH primarios, así como un mayor número de etanol trans. Además, es la única estructura donde el agua actúa como doblemente aceptora de protón, lo que hace que su carácter donador se vea doblemente favorecido y viceversa.

-La inclusión de la corrección por dispersión y de una base más grande afectó el fortalecimiento de los puentes de hidrógeno, ya que sus distancias disminuyeron; manteniendo los arreglos geométricos de los grupos O-H.

-Los ángulos diedros varían de acuerdo con el tamaño de la base, lo que afecta directamente la energía entre interacciones de los heteroagregados.

-El metanol es el que presenta un menor efecto cooperativo con el agua indicando que tiene preferencia de interacción entre sus mismas moléculas.

-El número de interacciones intermoleculares es mayor en las estructuras con presencia de etanol lo que sugerimos que influye directamente en la formación del azeótropo etanol-agua.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar el curso otorgado por la Universidad Javeriana del manejo de la infraestructura Zine para contar con un buen manejo de los comandos y códigos utilizados para el empleo de los programas en este estudio. Así mismo, realizar más estudios basados en la Teoría de Átomos en Moléculas para obtener resultados más exhaustivos sobre el comportamiento de este sistema azeotrópico.

BIBLIOGRAFÍA

- ASTM, ASTM D-6751-02 Standard Specification for Biodiésel Fuel (B100). Blend Stock for Destillate Fuels. 2002.
- AIMAll. (2018, mayo 14). AIMAll (AIMAll (Versión 17.11.14), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2017. Retrieved from aim.tkgristmill.com
- Bader, R. (2002). Encyclopedia of Computational Chemistry: Atoms in molecules. John Wiley & Sons.
- Barr-David, Frank, & Dodge, B. F. (1959). Vapor-liquid equilibrium at high pressures. The systems ethanol-water and 2-propanol-water. Journal of Chemical & Engineering Data, 4(2), 107-121. doi: 10.1021/je60002a003.
- Bossen, B. S., Jørgensen, S. B., & Gani, R. (2003). Simulation, Design, and Analysis of Azeotropic Distillation Operations. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 32(4), 620–633. <https://doi.org/10.1021/ie00016a008>

- Delgado, J. E., Salgado, J. J., & Perez, R. (2017). Perspectivas de los biocombustibles en Colombia. *Revista Ingenierías Universidad de Medellín*, 14(27), 13–28.
- DiLabio, G., Koleini, M., & Torres, E. (2013). Extension of the B3LYP–dispersion-correcting potential approach to the accurate treatment of both inter- and intra-molecular interactions. *Theor Chem Acc*, 1-44.
- Fabing, L., Zhiwei, M., Shuo, L., Shenghan, W., & Zhanlong, L. (2017). Study of hydrogen bonding in ethanol-water binary solutions by Raman spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 189: 621-624.
- Fraga, Serafín. (1987). El laplaciano de la densidad de carga y su relación con la geometría molecular. In E. C.-C. Press (Ed.), *Química teórica: estructura, interacciones y reactividad* (pp. 149-150). Madrid.
- Gonze, X., Adams, D., & Espejo, C. (2016). Recent developments in the Abinit software package. *Computer Physics Communications*, 205: 106-131.
- Guevara, M. A., Guevara, F. A., & Belalcazar, L. C. (2018). Experimental data and new binary interaction parameters for ethanol-water VLE at low pressures using NRTL and UNIQUAC. *Tecciencia*, 13(24), 17–26.
<https://doi.org/10.18180/tecciencia.2018.24.3>
- Hernandez, A. (2016). Comportamiento interfacial en mezclas polifasicas. Universidad de Concepción. *Revista facultad de ingeniería Universidad Concepción, Chile*.42-172
- Javier, F., Oscar, J., & Luz, A. (2018). Dehydration of Bioethanol With Both Pure Ionic Liquids and an Ionic Liquid Anchored To Mesoporous Silica : a Comparative Study, 8(June), 113–119.
- Kar, T., & Scheiner, S. (2004). Comparison of cooperativity in CH center dot center dot center dot O and OH center dot center dot center dot O hydrogen bonds. *Journal of Physical Chemistry A*, 108(42), 9161–9168. <https://doi.org/Doi 10.1021/Jp048546l>
- Mejía, Sol M, Espinal, Juan F, Mills, Matthew JL, & Mondragón, Fanor. (2016). El papel de los enlaces de hidrógeno OH ... O y CH ... O y las interacciones H ... H en heterohexámeros de etanol / metanol-agua, 22(8), 181.
- Mejía, Sol M., Flórez, Elizabeth, & Mondragón, Fanor. (2012). An orbital and electron density analysis of weak interactions in ethanol-water, methanol-water, ethanol and methanol small clusters. *The Journal of Chemical Physics*, 136(14), 144306. doi: 10.1063/1.3701563.
- Mejia, S. M., Orrego, J. F., Espinal, J. F., & Mondragon, F. (2010). (Ethanol)(4)-Water Heteropentamers: a Structural and Thermodynamic Study. *Quimica Nova*, 33(4), 860–866
- Mejia, S. M., Espinal, J. F., & Mondragon, F. (2006). Caracterizacion Molecular de Heteroagregados (etanol)n-agua, n = 1 a 9. *Energia*.(36)
- Nishi, N., Koga, K., Ohshima, C., Yamamoto, K., & Nagashi. (1988). Molecular association in ethanol-water mixtures studied by mass spectrometric analysis of clusters generated through adiabatic expansion of liquid jets. *J Am Chem Soc*, 110: 5246–5255

- Nosokov, S., Lamoureux, G., & Roux, B. (2005). Molecular dynamics study of hydration in ethanol-water mixtures using a polarizable force field. *J Phys Chem B*, 109: 6705-6713.
- Orsolya, G., & László, P. (2017). Cluster formation and percolation in ethanol-water mixtures. *Chemical Physics*, 496: 1-8.
- Shahin, K., Sedigheh, T., & Farhad, T. (2017). Modeling surface tension and interface of (water+methanol), (water+ethanol), (water+1-propanol), and (water+MEG) mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, 454: 99-110.
- Veiga, S. (2016). Actividad experimental para introducir el concepto de azeotropía Experimental activity to introduce azeotropy concept, 47–54. Retrieved from <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v15n3/E0041.pdf>
- Yang, D., & Wang, H. (2013). Effects of hydrogen bonding on the transition properties of ethanol-water clusters: a TD-DFT study. *J Cluster Sci*, 24: 485–49.
- Yong, P., Xiuyang, L., Baojian, L., & Ju, Z. (2017). Separation of azeotropic mixtures (ethanol and water) enhanced by deep eutectic solvents. *Fluid Phase Equilibria*, 448: 128-134.